

## ПРЕПОДАВАНИЕ УЧЕНИЯ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ: ТКАНЕВЫЕ И ОРГАННЫЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ. ЧАСТЬ II

МЯДЕЛЕЦ О.Д.<sup>1</sup>, ЛЕБЕДЕВА Е.И.<sup>1</sup>, МЯДЕЛЕЦ Н.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский колледж, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 89-102.

## TEACHING OF STEM CELLS THEORY AT THE CHAIR OF HISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY: TISSUE AND ORGANIC REGIONAL STEM CELLS. PART II

MYADELETS O.D.<sup>1</sup>, LEBEDEVA E.I.<sup>1</sup>, MYADELETS N.Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State Medical College, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(3):89-102.

### Резюме.

Статья завершает цикл теоретических и учебно-методических материалов по функциональной цитологии стволовых клеток и их роли в регенерации тканей и органов. В статье рассматриваются региональные стволовые клетки сосудистого эндотелия и кровеносных сосудов в целом. Приводятся данные о стволовых клетках поджелудочной железы и ее регенерации на тканевом и органном уровнях. Рассматриваются региональные стволовые клетки воздухоносных путей и респираторного отдела легких. Обсуждаются различные варианты посттравматической регенерации легких на органном уровне. В разделе, посвященном региональным стволовым клеткам общего покрова, приводится описание различных СК, осуществляющих восстановление кожи и ее производных как в условиях нормы, так и при ее повреждении. Обсуждаются, в том числе и на собственном научном материале, возможности органотипической регенерации кожи. Предлагаются методические приемы для использования излагаемого в статье материала в учебном процессе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.

*Ключевые слова:* региональные стволовые клетки, поджелудочная железа, легкие, кожа.

### Abstract.

The article concludes a series of theoretical and educational materials on the functional cytology of the stem cells and their role in the regeneration of tissues and organs. This article considers regional stem cells of the vascular endothelium and blood vessels as a whole. Data on the stem cells of the pancreas and its regeneration at the tissue and organ levels are given. Regional stem cells of the air passages and the respiratory part of the lungs are considered. Different variants of posttraumatic lung regeneration at the organ level are discussed. In the section dedicated to the regional stem cells of the skin the description of various SC that restore the skin and its derivatives both under normal conditions and on its damage is provided. The possibilities of organotypical skin regeneration are discussed, including those based on the authors' own scientific material. The techniques are proposed for using the material presented in the article in the educational process at the Chair of Histology, Cytology and Embryology.

*Key words:* regional stem cells, pancreas, lungs, skin.

*Регионарные стволовые клетки поджелудочной железы. Регенерация поджелудочной железы на органном уровне*

Материал настоящего раздела может быть использован в качестве иллюстративного материала на следующих лабораторных занятиях: «Ве-

дение в общую гистологию. Учение о тканях»; «Эпителиальные ткани»; «Введение в частную гистологию»; «Гистофизиология больших пищеварительных желез».

Классические представления о наличии в поджелудочной железе стволовых клеток и регенераторных свойствах эпителия органа можно суммировать студентам следующим образом. Физиологическая регенерация эпителиальной ткани поджелудочной железы осуществляется в основном на внутриклеточном уровне и лишь в небольшом объеме за счет деления CENTROACINOZNYKH клеток, способных к дифференцировке как в ациноциты, так и в инсулоциты. Митотический индекс в этом эпителии низкий, и в целом обновление долгоживущих клеток поджелудочной железы происходит очень медленно. Посттравматическая регенерация экзокринной части осуществляется за счет малодифференцированных клеток вставочных протоков. При этом в органе возрастает митотическая активность клеток данных протоков и в результате происходит образование эпителиальных тяжей, которые в ходе вторичной дифференцировки превращаются в ацинусы и выводные протоки. Эндокринный отдел регенерирует несколькими путями:

- 1) за счет редких делений инсулоцитов;
- 2) за счет их гипертрофии (внутриклеточная регенерация) и, возможно,
- 3) путем превращения в инсулоциты клеток протоков и ациноцитов.

После повреждения первоначальная масса поджелудочной железы никогда не восстанавливается [1].

О происхождении островков Лангерганса из внутридольковых протоков говорят следующие факты. Установлено, что у крыс и мышей 75-90% островков прилежат к внутридольковым протокам, к которым относятся и вставочные протоки, считающиеся резервуаром малодифференцированных клеток для регенерации эпителия поджелудочной железы. При этом эндокриноциты островков образуют межклеточные контакты с протоками, а некоторые из них даже сообщаются с полостью протоков. Это свидетельствует о тесной структурной и, несомненно, функциональной связи эндокринных клеток островков и клеток протоков железы, являющихся поставщиком камбиальных клеток. У взрослого человека примерно 50% клеток островков располагаются вблизи внутридольковых протоков, а контакты с эпителием протоков образуют 1,3% островков. При этом почти 15%

всей популяции В-инсулоцитов непосредственно примыкают к внутридольковым протокам [Тимофеев А.В., 2009]. Следует также отметить, что в самом островке эндокриноциты тесно связаны друг с другом с помощью нексусов и, возможно, плотных контактов. Это свидетельствует о тесных взаимодействиях клеток как в самих островках, так и в системе «островок-внутридольковый выводной проток» [1, 2].

Еще не так давно считалось, что популяция В-клеток млекопитающих как наиболее многочисленных эндокриноцитов островков Лангерганса после рождения не обновляется. В настоящее время установлено, что это не так, и существуют многочисленные данные, что численность В-инсулоцитов в постэмбриональном периоде возрастает как условиях нормы, так и при других физиологических состояниях, а также при беременности и увеличении массы тела. У новорожденных грызунов число этих клеток возрастает не только за счет деления предсуществующих В-инсулоцитов, но и, в большей степени, за счет образования их из клеток внутридольковых протоков (так называемых  $\text{Ngn3}^+$ -клеток). Однако спустя 1 нед ситуация изменяется,  $\text{Ngn3}^+$ -клетки исчезают, и увеличение количества В-инсулоцитов происходит исключительно за счет деления предсуществующих инсулоцитов.

Численность популяции В-инсулоцитов в неонатальном периоде увеличивается периодически и чередуется с периодами падения их количества при активации апоптоза. У человека это наблюдается на 13-е и 17-е сутки жизни. Считают, что апоптоз играет важную роль в созревании островков в неонатальном периоде. Во время роста организма количество В-инсулоцитов возрастает преимущественно за счет деления этих клеток в предсуществующих островках, но новые островки не образуются. Однако у взрослых мышей установлена возможность отщепления новых островков от уже существующих. При этом в новые островки попадают В-инсулоциты, уже прошедшие несколько митотических циклов.

Увеличение числа В-инсулоцитов происходит и при ожирении. Это связано с тем, что при нем возникает инсулинорезистентность, что требует повышенного количества инсулина. Для выработки адекватного количества инсулина происходит увеличение общей массы В-инсулоцитов в основном за счет их деления и в меньшей степени – гипертрофии. Подобный процесс происходит и во время беременности. При этом в некоторых

случаях компенсаторные механизмы оказываются недостаточными, и возникает транзиторный сахарный диабет, который после родов в большинстве случаев исчезает, но иногда развивается сахарный диабет 2 типа (инсулинонезависимый) [2].

Таким образом, популяцию В-инсулоцитов относят к медленно обновляющейся популяции, но ее способность к регенерации при патологии ограничена. Это объясняется двумя основными причинами: ограниченным пролиферативным потенциалом этих клеток и невозможностью их новообразования из клеток-предшественниц.

Однако существует предположение, что многие типы клеток, особенно энтодермального происхождения, способны дифференцироваться в В-клетки и другие клетки эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы. Ученые из нескольких университетов мира опубликовали сведения о том, что ими обнаружены клетки, которые способны превращаться в В-инсулоциты поджелудочной железы. Ранее наличие таких клеток отрицалось. В частности, это показано для гепатоцитов и эпителиоцитов тонкой кишки.

Говоря о репаративной регенерации поджелудочной железы на органном уровне, следует отметить интересные ее закономерности. Во-первых, исход регенерации зависит не столько от степени поражения паренхимы, сколько от поражения стромы. При повреждении преимущественно паренхимы (например, действии цитолитика этионина) регенерация органа бывает полной, органотипической, если же некротическим изменениям подвергается и строма, то процесс заканчивается склерозом, а восстановление функции происходит за счет гиперплазии ациназной ткани в сохранившихся отделах органа.

Во-вторых, несмотря на наличие в поджелудочной железе всех известных механизмов физиологической и репаративной регенерации (митотическое деление клеток, их полиплоидизация, внутриклеточные регенераторные и гиперпластические процессы с гипертрофией клеток), масса железы в процессе репаративной регенерации не достигает первоначальных значений, что расценивается как слабая степень проявления этой регенерации. В частности, нередко исходом патологических процессов в поджелудочной железе является подмена регенерации ее паренхимы разрастанием жировой ткани (так называемый липоматоз, иногда почти полностью замещающий паренхиму). В связи с таким низким проявлением репаративной регенерации органа по сравнению, например, с пе-

ченью, существует предположение, что это связано с особенностями анатомического строения поджелудочной железы, в частности с расположением ее структурно-функциональных элементов вдоль основного протока, являющегося в этих условиях единым основным стержнем. В связи с этим целостность протока при репаративной регенерации является условием ее полноценности. Показано, что нарушение проходимости этой основной магистральной органа ведет к полному прекращению функции всех элементов железы, находящихся дистальнее места блокады проходимости протока.

В-третьих, интересной особенностью репаративной регенерации поджелудочной железы является удовлетворительное восстановление ее функций при низком уровне восстановления структуры. Так, при почти тотальном липоматозе поджелудочной железы ее функции восстанавливаются настолько хорошо, что указанные грубые изменения структуры обнаруживаются при вскрытии в качестве случайной находки. Оказалось, что причиной этого феномена является существенная перестройка состава желудочного сока, при которой резко возрастает его протеолитическая и амилалитическая активность, что компенсирует недостаточную функцию поджелудочной железы. Материальным субстратом этого компенсаторного явления, как считают, может быть гипертрофия главных клеток главных желез желудка, которые переключаются на биосинтез основных пищеварительных ферментов. В качестве второго механизма компенсации указывают на гипертрофию клеток **Панета крипт** тонкой кишки, которые по строению и функции весьма похожи на ациноциты поджелудочной железы [1].

Что касается компенсации функции островкового аппарата поджелудочной железы, то она требует более строгой и постоянной заместительной терапии, чем ее экзокринная функция. Не исключается участие в этом компенсаторном процессе инсулиноподобного фактора роста, обнаруженного в слюнных железах [3].

Строма поджелудочной железы благодаря наличию в рыхлой соединительной ткани собственных камбиальных клеток регенерирует хорошо.

**Региональные стволовые клетки сосудистого эндотелия. Физиологическая и репаративная регенерация эндотелия и кровеносных сосудов**

Материал настоящего раздела может быть

широко использован на следующих лабораторных занятиях: «Введение в общую гистологию. Учение о тканях»; «Эпителиальные ткани»; «Введение в частную гистологию»; «Гистофизиология сердечно-сосудистой системы».

Согласно классическим представлениям, эндотелиоциты являются постмитотически образующимися клетками, находящимися в периодах  $G_0$  и  $G_1$  клеточного цикла и способными при определенных условиях перейти к усиленному размножению. Количество пролиферирующих эндотелиоцитов зависит от типа сосуда: у взрослых крыс их число составляет в магистральных сосудах 0,5-1%, в артериолах и венах – 3-4%, в капиллярах – 7,8%. Делящиеся клетки распределены в эндотелиальном пласте диффузно, мозаично, но с преобладанием в участках ветвления и ответвления сосудов. Несмотря на то, что эти участки и содержат повышенное количество меченых, митотически делящихся клеток, их нельзя считать камбиальными зонами эндотелия в связи с тем, что они не поставляют клеточный материал в другие участки эндотелия, а лишь обеспечивают физиологическую регенерацию на месте, т.е. *in situ*, и эндотелиоциты из них не мигрируют в другие зоны эпителиального пласта. Наиболее выраженная пролиферация эндотелиоцитов обнаружена преимущественно в вечерние и ночные часы.

В настоящее время идентифицированы эндотелиальные клетки-предшественницы. Накопленные данные объяснили значение механизма постнатального ангиогенеза для неоваскуляризации и сосудистой перестройки. Установлена клеточная фракция среди мононуклеарных клеток периферической крови, имеющая костномозговое происхождение и похожая на эмбриональные ангиобласты. Эти клетки способны митотически делиться и мигрировать в ответ на ангиогенные ростовые факторы, в последующем дифференцируясь в эндотелиоциты *in situ* для формирования кровеносных сосудов.

Как указывают Е.Б. Владимирская и соавт. [4], исследователи эмбриональных стволовых клеток открыли недавно новое направление в сосудистой биологии, позволившее объяснить хронологию развития сосудов. Эмбриональные эндотелиальные клетки-предшественницы (ангиобласты) образуются впервые в ходе эмбрионального развития во внезародышевом провизорном органе – желточном мешке – в составе кровяных островков, происходящих из его мезенхимы. Мезенхимные клетки при образовании гемопо-

этических кровяных островков теряют отростки и делятся митотически. Клетки, находящиеся в центре островков, превращаются в гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Периферические же клетки уплощаются, связываются друг с другом межклеточными контактами и образуют первичные кровеносные сосуды. Эти клетки называют эмбриональными эндотелиальными клетками-предшественницами (ЭКП), или ангиобластами. Их индукция происходит под влиянием фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), к которому они имеют рецепторы. ЭКП несут на своей поверхности также рецептор для сосудистого эндотелиального ростового фактора VEGF-2, который стимулирует их пролиферацию и миграцию. Эти клетки способны дифференцироваться в эндотелиоциты и гладкие миоциты. В эндотелиоциты они превращаются под влиянием VEGF, тогда как в гладкие миоциты – под влиянием тромбоцитарного ростового фактора PDGF-BB. Заманчиво предположить, что эмбриональные клетки-предшественницы (ЭКП) могут служить источником роста сосудов и в постнатальном периоде.

В этом отношении интересны следующие сведения. Во фракции мононуклеарных клеток периферической крови взрослых индивидуумов были выявлены клетки, которые предварительно отнесли к ЭПК. Они имеют на своей поверхности антигенные детерминанты, характерные одновременно и для них, и для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): FLk-1, Sca-1, CD133, CD34 и др. Из-за идентичности рецепторного аппарата у ЭПК и ГСК их стали считать клетками, происходящими из общего предшественника, названного гемангиобластом. *In vitro* эти клетки дифференцируются в клетки эндотелиальной линии и активно включаются в места активного неоангиогенеза. Им свойственен высокий уровень пролиферативной активности, что отличает их от эндотелиоцитов, выселяющихся из сосудистой стенки. Однако до сих пор бипотенциальные клетки, которые одновременно дифференцировались бы как в эндотелиоциты, так и в гладкие миоциты, у взрослых людей не выделены. Недавние исследования показали, что вклад ЭКП в формирование новых сосудов в грануляционной ткани может составлять от 5 до 25%. Примерно такие же показатели обнаружены при индуцировании неоваскулогенеза ростовыми факторами [4].

Мобилизация ЭКП костномозгового происхождения происходит у мышей при ишемии и подтверждается клиническими данными этого

явления у пациентов с аорто-коронарным шунтированием, а также ожогами и острым инфарктом миокарда. Механизм, с помощью которого происходит мобилизация ЭКП из костного мозга, находится на ранних этапах изучения. В нем задействованы многие ростовые факторы, среди которых наибольшую роль играет VEGF (ростовой фактор васкулярного эндотелия). Исследования, выполненные вначале на мышах, а затем на пациентах с ишемией миокарда, которым произведена трансплантация гена VEGF, доказали важную роль этого ростового фактора в мобилизации ЭКП в неоваскулогенезе. Установлен также интересный факт, что статины, которые широко используются в терапии атеросклеротических поражений сосудов, действуют через эндотелиальные клетки, активируя их *in vitro* и усиливая ангиогенез *in vivo* [Владимирова Е.Б. и соавторы, 2005].

По традиционным представлениям, репаративная регенерация эндотелия осуществляется путем пролиферации и миграции эндотелиальных клеток в составе пласта. Вместе с тем, мелкие дефекты, захватывающие несколько эндотелиоцитов, могут закрываться только за счет распластывания клеток без включения их митотического деления. Этот процесс завершается в течение 48 ч. При повреждениях большего объема активируется пролиферация эндотелиоцитов, которые мигрируют со всех сторон центробежно, к краям раны, закрывая ее. Одновременно возрастает содержание двуядерных клеток. Отмечается клеточный полиморфизм в эндотелиальном пласте. В митотический цикл включаются эндотелиоциты не только вблизи краев раны, но и (хотя в меньшей степени) клетки, находящиеся на удалении от нее. Сроки и выраженность процессов репарации зависят от повреждающего фактора, объема повреждения, условий гемодинамики, типа сосуда и времени суток нанесения повреждения. Так, темпы реэндотелизации существенно выше вдоль сосуда, чем в поперечном направлении, скорость наползания пласта в венах больше (до 1 мм/сут), чем в артериях (0,5 мм/сут). Процессы регенерации эндотелия нарушаются при гиперхолестеринемии, гипертензии, старении, повторных повреждениях.

В последнее время (30-40 лет) большое значение для понимания регенерации эндотелия придается циркулирующим эндотелиальным клеткам [Хэм А, Кормак Д., 1982]. По современным сведениям, часть этих клеток представляет собой эндотелиальные клетки-предшественницы (ЭКП) и играет важную роль в восстановлении повреж-

денного сосудистого эндотелия и неоваскуляризации тканей, подвергшихся ишемии. Появляется все больше сведений о том, что циркулирующие эндотелиоциты представляют собой потомки стволовых клеток крови, поскольку несут на своей поверхности CD34<sup>+</sup>-кластер дифференцировки гемопоэтических полустволовых клеток-предшественниц миелопоэза. Оказалось, что количество CD34<sup>+</sup>-клеток в периферической крови пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, уменьшается по сравнению со здоровыми пациентами. Поэтому высказывается предположение, что данные клетки участвуют в репарации поврежденного эндотелия, а степень их снижения в периферической крови отражает состояние пациента (М.М. Руда и соавт., 2009). ЭКП имеют размеры менее 15 мкм и кроме CD34, содержат кластеры дифференцировки CD31, CD133, CD144, VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2). Однако точные критерии для определения ЭКП методом проточной цитометрии разработаны пока недостаточно. В отличие от микрочастиц (см. ниже), которые в основном отражают повреждение эндотелия, ЭКП рассматриваются как признак регенерации сосудистого эндотелия и сосудов в целом [5].

Кроме клеток-предшественниц эндотелиоцитов, в крови циркулируют также зрелые эндотелиоциты. По данным, приведенным в работе И.А. Артемовой и С.Н. Козловой [5], зрелые циркулирующие эндотелиальные клетки (ЗЦЭК) имеют размеры от 15 до 50 мкм в диаметре. Авторы указывают, что эти клетки свободно циркулируют в крови после повреждения интимы сосуда и редко встречаются в крови в норме. Поверхностные маркеры ЗЦЭК зависят от их происхождения: микро-сосудистые эндотелиальные клетки экспрессируют CD36, тогда как эндотелий крупных сосудов является CD36-негативным. Определение CD36<sup>+</sup>-эндотелиоцитов играет важную диагностическую роль. Так, если при инфаркте миокарда у пациентов обнаруживается менее 10% CD36-позитивных ЦЭК, то это свидетельствует о повреждении крупных сосудов. Уровень ЦЭК в плазме крови отражает также степень повреждения эндотелия и может определяться в крови при самых разнообразных заболеваниях, в том числе воспалительных, иммунных, инфекционных, неопластических и сердечно-сосудистых. Пункция сосуда, стентирование его также могут привести к деэндотелизации. Увеличение числа ЦЭК часто происходит при острых сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при разрыве атеросклеротической бляшки

с десквамацией эндотелия. В то же время при сохранении целостности этой бляшки уровень ЦЭК не изменяется. У пациентов после клинической смерти выявлен высокий уровень ЦЭК, который положительно коррелирует со временем сердечно-легочной реанимации.

Тканевый гомеостаз эндотелия, как и в других тканях, поддерживается не только за счет митотической активности эндотелиоцитов, но и за счет их апоптотической гибели. Апоптотическая гибель эндотелиоцитов в норме низкая (составляет 0,3-0,9% от всех эндотелиоцитов) и контролируется как внутритканевыми механизмами, так и локальными условиями гемодинамики и метаболизма. Она значительно выше в ответвлениях сосудов и их разветвлениях, т.е. в местах, наиболее подверженных воздействию гемодинамических факторов (в первую очередь, повышенное давление), повреждающих эндотелий.

Как известно, при апоптозе происходит так называемый блеббинг, т.е. «вспучивание» клетки с образованием пузырей и последующим распадом ее на отдельные фрагменты. Эти фрагменты при распаде эндотелиоцитов попадают в кровоток и называются эндотелиальными апоптотическими микрочастицами (ЭАМ).

Эндотелиальные апоптотические микрочастицы (ЭАМ) являются новым биологическим маркером эндотелиального повреждения и дисфункции эндотелия, которые имеют место в патогенезе кардиоваскулярных, метаболических и ревматических заболеваний [5, 6]. ЭАМ образуются из активированных эндотелиоцитов или апоптотических телец и играют важную роль в процессах васкулярного ремоделирования, неоангиогенеза, неоваскуляризации и репарации тканей. К сожалению, сведения о биологическом значении ЭАМ еще недостаточны. Это связано с миниатюрными размерами данных частиц и обусловленными в результате методическими трудностями. До настоящего времени не вполне понятно, участвуют ли ЭАМ в процессах репарации сосудистой стенки непосредственно или, напротив, обеспечивают повреждение эндотелия и нарушение механических качеств стенки артерий, способствуя возникновению эндотелиальной дисфункции [6].

ЭАМ имеют размеры 0,1-1,0 мкм. Они образуются при активации, повреждении или апоптозе эндотелиоцитов и играют важную роль в обеспечении интегративной функции и целостности эндотелия артерий. Механизм образования ЭАМ во всех случаях сходен и заключается в отпочковывании от эндотелиоцитов мелких частиц, содержащих небольшое количество органелл. Считается, что уровень в плазме крови ЭАМ отражает баланс между клеточной активацией и пролиферацией, с одной стороны, и апоптозом – с другой. Основными биологическими регуляторами продукции ЭАМ являются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ), хемокины, хемоаттрактанты, которые опосредуют образование ЭАМ через механизмы блеббинга вследствие активации ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B эндотелиоцитов (nuclear factor B (Winner M. И соавт., 2007).

Повышение уровня циркулирующих в крови ЭАМ происходит при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и сопутствующих им метаболических нарушениях, таких как ишемическая болезнь сердца ИБС, острый инфаркт миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, бессимптомный атеросклероз. Поэтому в настоящее время ведутся попытки создания надежных тест-систем, основанных на определении уровня циркулирующих ЭАМ. Проведенные к настоящему времени исследования показывают успешность подобного подхода [6].

### ***Регионарные стволовые клетки кровеносных сосудов и их роль в регенерации сосудов как органов***

Сосудистая система обладает высокой пластичностью. Она способна перестраиваться, подвергаться гиперплазии либо, наоборот, редукции в соответствии с меняющимися условиями функционирования кровоснабжаемых ею органов. В связи с этим кровеносные и лимфатические сосуды как органы имеют разнообразные регионарные стволовые клетки в соответствии с клетками, строящими эти органы. Физиологическая регенерация стенки сосудов осуществляется во всех оболочках и слоях и обеспечивается размножением клеточных клонов, их дифференцировкой и замещением дегенерирующих и погибающих апоптозом клеток. Постоянно обновляется также межклеточное вещество. Как указывает Д.С. Саркисов [1], давно существует точка зрения, что каждый сосуд и его ближайшее микроокружение содержат клетки, способные дифференцироваться в различных направлениях. Так, еще Н.И. Пирогов (1861) подчеркивал важную роль адвентициальной оболочки сосудов в их регенерации после огнестрельного

ранения, а В.Е. Фомин (1917) считал, что развитие жировой ткани тесно связано с гемокapиллярами. А.А. Заварзин (1946) считал, что сосудистая стенка содержит камбиальные клетки, способные дифференцироваться как в эндотелиоциты, так и в соединительнотканые и мышечные клетки.

Таким образом, указывает Д.С. Саркисов [1], согласно распространенному мнению сосудистая система является своеобразным хранилищем камбиальных клеточных элементов, способных при разных условиях дифференцироваться в различные виды соединительной ткани. Использование электронного микроскопа и электронной гистоауторадиографии позволило установить, что клетки, включающие радиоактивный НЗ-тимидин и обладающие интенсивным биосинтезом ДНК, т.е. высоким пролиферативным потенциалом, локализуются в стенке капилляров и прекапилляров или в непосредственной близости от них. Эти клетки названы адвентициальными клетками, т.к. они лежат во внутренних слоях адвентициальной оболочки, или перипитами. По мере отдаления от сосудов численность данных клеток снижается, и в них появляются признаки старения и дегенеративных изменений. Это происходит как в условиях физиологической, так и репаративной регенерации. При этом в неизменной околососудистой соединительной ткани данная закономерность выражена слабо, а значительно более отчетливо проявляется при репаративной регенерации и медленно растущих доброкачественных опухолях, когда метаболическая и пролиферативная активность клеток существенно усиливается при еще сохранении тканью своих типических черт строения.

Итак, зоны соединительной ткани, расположенные вблизи микрососуда, содержат стволовые клетки для всех тканей, входящих в состав сосудистой стенки: гладкой мышечной, рыхлой соединительной и жировой. Эти же стволовые клетки являются источниками для регенерации и роста рыхлой соединительной ткани, окружающей микрососуд (артериолу, капилляр и венулу). Данные зоны являются нишами для стволовых клеток. Большинство исследователей считают стволовой клеткой перипит, или адвентициальную клетку. В то же время существует точка зрения, что и эндотелиоцит способен дифференцироваться в другие клетки. Как указывал Д.С. Саркисов [1], «...ряд данных не исключает правильности ...точки зрения, а именно той, что эндотелиоцит, перипит и т.д. представляют собой не жестко детерминированные линии, т.е. полностью отграниченные друг

от друга, а наоборот, единую весьма динамичную систему, характеризующуюся непрерывным перемещением клеток в радиарных направлениях от стенки сосудов».

Репаративная регенерация кровеносных сосудов имеет существенные отличия в зависимости от диаметра сосуда. В крупных магистральных сосудах участки деструкции и некроза сосудистой стенки обычно заживают с формированием рубцовой ткани с последующим образованием аневризм.

Регенерация и стволовые клетки сосудистого эндотелия как ткани были детально описаны выше. Далее рассмотрим другие тканевые клетки сосудов и таким образом представим полную картину органных стволовых клеток.

В соответствии с наличием стволовых клеток на клеточном уровне хорошо регенерирует адвентициальная оболочка, в которой СК формируют диффероны фибробластов и адипоцитов. Эти регенераторные потенциалы эндотелия и адвентициальной оболочки широко используются при протезировании сосудов (эндотелизация сосудистых протезов из искусственного синтетического материала).

Микрососуды обладают большей способностью регенерировать, чем крупные сосуды. Новообразование микрососудов может происходить путем почкования или аутогенно. При регенерации сосудов путем почкования в их стенке появляются боковые выпячивания за счет усиленно делящихся эндотелиальных клеток (ангиобластов). Образуются тяжи из эндотелия, в которых возникают просветы, и в эти новообразованные фрагменты сосудов поступает кровь или лимфа из «материнского» сосуда. Другие элементы сосудистой стенки образуются за счет дифференцировки эндотелия и окружающих сосудов соединительнотканых клеток. В сосудистую стенку врастают нервные волокна из предсуществующих нервов.

Аутогенное новообразование сосудов состоит в том, что в соединительной ткани появляются очаги недифференцированных клеток. В этих очагах возникают щели, в которые открываются предсуществующие капилляры, и изливается кровь. Молодые клетки соединительной ткани, дифференцируясь, образуют эндотелиальную выстилку и другие элементы стенки сосуда. Крупные сосуды не обладают достаточными пластическими свойствами. Поэтому при повреждении их стенки восстанавливаются лишь структуры внутренней оболочки, ее эндотелиальная выстилка; элементы

средней и наружной оболочек обычно замещаются соединительной тканью, что ведет нередко к сужению или облитерации просвета сосуда.

***Регионарные стволовые клетки легких. Регенерация легких как органа. Региональные стволовые клетки эпителиев дыхательной системы***

В однослойном многорядном эпителии воздухоносных путей в качестве стволовых клеток рассматривают базальные (малые вставочные) клетки. В эпителии слизистой оболочки трахеи и бронхов эти клетки после деления и терминальной дифференцировки через стадию переходных клеток превращаются в реснитчатые, бокаловидные и щеточные клетки. Установлено также, что в физиологической регенерации однослойного эпителия дыхательной системы принимают участие способные к пролиферации не только базальные, но и переходные и бокаловидные клетки; в терминальных бронхиолах своеобразными «стволовыми» клетками являются секреторные клетки Клара, а в альвеолярном эпителии – пневмоциты (альвеолоциты) II типа.

***Пневмоциты (альвеолоциты) II типа***

Как указывает Л.К. Романова (1987), ссылаясь на данные литературы, в частности, М.Дж. Эванса и соавторов, С.Л. Кауфмана и др., «...многие исследователи считают пневмоциты II типа «стволовыми» клетками альвеолярной выстилки». Л.К. Романова взяла это термин в кавычки, очевидно, подчеркивая этим тот факт, что пневмоциты II типа являются дифференцированными клетками и выполняют несколько важных функций, основной из которых является биосинтез сурфактанта. Данная точка зрения является ключевой в определении кинетики клеточных популяций нормального и регенерирующего после повреждения эпителия, выстилающего альвеолы легкого. С помощью электронной ауторадиографии убедительно доказана трансформация пневмоцитов II типа в пневмоциты I типа при вдыхании окиси азота. Экстирпация гипофиза и прекращение в связи с этим роста на протяжении всей жизни у грызунов (для грызунов в норме характерен постоянный рост организма), привела не только к уменьшению количества митозов в межальвеолярных перегородках, но даже к его увеличению. Это свидетельствует о том, что значительная доля митозов идет на обновление погибших в процессе жизнедеятельности клеток.

В то же время, хотя пневмоциты II типа яв-

ляются дифференцированными клетками, В.Л. Быков (1997) считает их истинными камбиальными клетками. Скорость обновления этих клеток составляет 1%. Методом электронной микроскопии показана способность пневмоцитов II типа завершать свой жизненный цикл путем апоптоза. Т.е, они не являются настолько долгоживущими клетками, как альвеолоциты I типа и реснитчатые клетки, которые, как указывает Л.К. Романова (1987), терминально дифференцированы и не способны к митотическому делению. Но не исключено, что в свете новых представлений о дедифференцировке эта аксиома может быть подвергнута пересмотру. Как утверждает Л.К. Романова, известный специалист по нормальной и патологической гистологии легких (1987), «...поскольку в физиологической регенерации легких участвуют клетки с высокой степенью дифференцировки и функциональной специализации (бокаловидные клетки, альвеолоциты II типа, фибробласты, альвеолярные макрофаги, эндотелиоциты кровеносных сосудов), следует прийти к выводу о том, что течение тканеспецифического синтеза не препятствует вступлению этих клеток в митотический цикл, рост и обновление органа протекает при взаимовлиянии пролиферирующих клеточных популяций и кооперации клеток разной тканевой принадлежности [Романова Л.К., 1987].

Согласно классическим представлениям, для легких человека характерны как интерморфоз, так и интраморфоз. При этом имеются различия в характере регенераторного процесса в зависимости от возраста организма. Интерморфоз, т.е. образование новых ацинусов, характерен только для молодых организмов, когда рост легких еще не завершен, и компенсация удаленной части легочной ткани происходит за счет новообразования бронхиол и альвеол, а также сосудов (реституция). При резекции легкого у половозрелого индивидуума новообразование альвеол не происходит, и компенсация осуществляется за счет гипертрофии альвеол оставшейся части органа. При этом объем резецированного легкого может увеличиваться весьма значительно. Этот способ регенерации называется интраморфозом.

Трахея и бронхи обладают хорошей репаративной регенераторной способностью. При нанесении дефекта восстанавливаются все компоненты их стенок, включая хрящевые кольца. Эпителий в ходе регенерации обычно проходит стадию многослойного плоского и лишь затем превращается в однослойный многорядный реснитчатый.



Соединительнотканые элементы регенерируют за счет собственных камбиальных клеток.

В настоящее время интенсивно проводится поиск альтернативных стволовых клеток, способных осуществлять полноценную регенерацию легочной ткани. Одновременно большое внимание уделяется исследованиям возможности органотипической регенерации легких у взрослых индивидуумов. Давно было замечено, что у пациентов, перенесших синдром острой дыхательной недостаточности, при котором происходит разрушение обширных регионов легочной ткани, часто наблюдается восстановление значительной части повреждений на органном уровне в течение 6-12 месяцев. Однако механизмы этого феномена до сих пор оставались загадкой.

Однако исследователи Гарвардского университета и Сингапурского института генома, работающие под руководством профессора Фрэнка Маккеона (Frank McKeon), культивировали стволовые клетки, способные давать начало полноценным функциональным альвеолам легких. Для проверки способности животных легких к восстановлению путем интерморфоза исследователи инфицировали мышей сублетальной дозой штамма H1N1 вируса гриппа А, сходного со штаммом, вызвавшим эпидемию так называемого «свиного гриппа» среди людей. Через 2 мес после заражения происходило разрушение около 60% ткани легких животных, но уже через 3 месяца результаты гистологического анализа свидетельствовали о полном восстановлении легких. При этом гистологические исследования показали, что после повреждения легочной ткани в органе активируется пролиферация особых клеток эпителия бронхов, экспрессирующих белок р63, которые впоследствии мигрируют в зоны повреждения и дают начало новым альвеолам.

Известно, что ген р63 необходим для коммитирования стволовых клеток эпидермиса в эмбриональном развитии. В то же время этот ген обеспечивает проявление многих функций, которые необходимы для самоподдержания эпидермальных стволовых клеток взрослого эпидермиса. Его экспрессия обеспечивает адгезию кератиноцитов и подавление апоптоза, а также поддержание целостности эпидермиса как ткани [7]. Ген р63 экспрессируется в клетках, которые пролиферируют или сохраняют высокий пролиферативный потенциал, в частности, в мелких кератиноцитах, которые обладают высокой способностью к воспроизводству и предположительно считаются

стволовыми клетками. Наличие гена р63 в эпителии бронхов свидетельствует об общем происхождении из кожной эктодермы (прехордальной пластинки, имеющей кожноэктодермальное происхождение) эпителия бронхов и эпидермиса.

С помощью методов культивирования клеток кожи эпидермиса, перепрограммированных в направлении клеток легочного эпителия, исследователи вырастили в лабораторных условиях три типа стволовых клеток, аналогичных выделенным из воздухоносных путей человека. Клетки же одного из типов, подобно клеткам, обеспечивающим восстановление легких мышей, дифференцировались в структуры, состоящие из клеток, генетический профиль которых соответствовал генетическому профилю альвеол. Биохимический анализ этих структур выявил целый комплекс молекул, регулирующих клеточное поведение. В настоящее время исследователи изучают возможность использования этих факторов, секретируемых клетками, формирующими новые альвеолы, для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), часто являющейся результатом длительного курения.

В противовес приведенным выше классическим данным, в настоящее время предполагается, что легкие человека обладают способностью к органотипической регенерации до тех пор, пока не утрачивают ее из-за хронической обструктивной болезни, рака или других серьезных хронических заболеваний.

Установлено, что основные факторы роста, которые обеспечивают органотипическую регенерацию легких после повреждений, продуцируются клетками эндотелия сосудов, на основании чего они были названы «ангиокринными факторами». Чтобы идентифицировать эти факторы, исследователи удаляли левые легкие мышей и изучали биохимические аспекты процесса последующей регенерации сохранившихся правых легких. Они установили, что удаление левого легкого активирует на поверхности эндотелиальных сосудов сохранившегося легкого рецепторы, реагирующие на фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (FGF-2). Активация этих рецепторов стимулирует синтез еще одного белка – матричной металлопротеиназы 14 (MMP14). Исследования показали, что путем высвобождения фактора роста эпидермиса (EGF) MMP14 запускает формирование новой ткани легких.

При избирательной инактивации рецепто-

ров VEGF и FGF-2 в клетках эндотелия регенерации легкого не происходит. Это связано с отсутствием MMP14. В то же время, трансплантация таким животным нормальных эндотелиальных клеток восстанавливала продукцию MMP14, запускающую формирование новых функциональных альвеол [Рябцева Е., 2011].

Таким образом, представленные результаты исследований открывают новые перспективы в лечении тяжелых хронических заболеваний легких, ухудшающих качество жизни огромного количества людей и являющихся одной из основных причин смертности.

Так, довольно долгое время клеточная терапия респираторных заболеваний была лишена достаточного внимания. Отчасти причиной этому явилась очень сложная структура легочной ткани, образованной более чем сорока типами клеток. Недавно впервые в истории изучения стволовых клеток американскими учеными (Бостон) были выделены стволовые клетки легких человека, обладающие способностью к самообновлению, а также к образованию и интеграции целых биологических структур: бронхиол, альвеол и легочных капилляров. Они были получены путем биопсии из тканей легких, после чего их изолировали и провели ряд испытаний в пробирке и в естественных условиях. Данные стволовые клетки шестью дозами по двадцать тысяч единиц вводили лабораторным мышам с индуцированным повреждением бронхо-легочной системы и в итоге установили, что благодаря этой манипуляции в течение 10-14 дней не только сформировались абсолютно новые ткани, но и произошла интеграция стволовых клеток в уже существующие ткани легких.

Исследователи определяют эти клетки как подлинно стволовые, так как они полностью отвечают трем основным условиям, то есть, во-первых, данные клетки обновляются, во-вторых, они способны трансформироваться в большое количество различных типов клеток легких, а, в-третьих, они передаваемы.

Таким образом, представленные результаты исследований открывают новые перспективы в лечении тяжелых хронических заболеваний легких, ухудшающих качество жизни огромного количества людей и являющихся одной из основных причин смертности.

***Региональные стволовые клетки общего покрова. Особенности регенерации кожи как органа***

Ранее были достаточно рассмотрены региональные стволовые клетки эпидермиса и эпителия волосяных фолликулов и их роль в регенераторных процессах общего покрова. Однако, как давно известно [8-11], регенерация кожи, особенно репаративная, на органном уровне протекает со значительными и весьма интересными особенностями. Эти особенности заключаются в следующем.

1. Как правило, полного восстановления структуры органа (реституции) не происходит, а формируется соединительнотканый рубец из плотной соединительной ткани. Это так называемая тканетипическая регенерация. При ней происходит своеобразное рассогласование раневого процесса, и две ткани, эпителиальная и соединительная, в определенной степени регенерируют самостоятельно. В результате каждая ткань при формировании регенерата в той или иной степени гипертрофируются, в особенности соединительная (формируется грубый рубец из плотной соединительной ткани). В регенерате отсутствуют сальные, потовые железы, волосяные фолликулы. Изменяется и область контакта эпидермиса с дермой. Если в норме граница этих двух тканей достаточно сложная, поскольку эпидермис отдает в дерму гребешки, а дерма проникает в эпидермис в виде сосочков, то в регенерате граница тканей резко упрощается и становится практически ровной. Сосочковый слой дермы отсутствует, дерма регенерата представлена на всем протяжении плотной неоформленной соединительной тканью.

2. Второй особенностью регенераторного процесса общего покрова является формирование регенерата, бедного кровеносными сосудами.

3. Третьей особенностью регенераторного процесса является значительная разновидность региональных стволовых клеток, которые в нем участвуют. В репаративной регенерации эпителиальных структур, в основном эпидермиса, участвуют СК кератиноцитов межфолликулярного эпидермиса, СК эпителия бугорков волосяных фолликулов, СК волосяной луковицы, а также СК сальных желез и малодифференцированные эпителиоциты потовых желез. В восстановлении дермы и гиподермы принимают участие стволовые клетки фибробластов, стромальные стволовые клетки белой жировой ткани, а также гладкие миоциты и эндотелиоциты кровеносных и лимфатических сосудов. Каковы значение каждой из перечисленных клеточных популяций и их соотношение при этом, пока не установлено.

4. Еще одной особенностью регенератор-

ного процесса в общем покрове является возможность (хотя и достаточно слабо изученная) органотипической регенерации при изменении условий его протекания. В собственных исследованиях эти условия были изменены под действием общей глубокой гипотермии. Для этого белых половозрелых крыс под эфирным наркозом охлаждали с помощью смеси «вода-лед» со скоростью  $1^{\circ}\text{C}$  за 4-5 мин до ректальной температуры  $+18^{\circ}\text{C}$ . Охлаждение производилось на полиэтиленовой пленке, которой накрывали ванночку с указанной выше смесью. После достижения в прямой кишке температуры  $+18^{\circ}\text{C}$  животным в межлопаточной области наносили полнослойные штампованные раны диаметром 1 см, и затем состояние гипотермии продлевали в течение 6 ч. Далее животных медленно, со скоростью  $1^{\circ}\text{C}$  за 4-5 мин, согревали с помощью лампы-рефлектора. Весь эксперимент занимал время около 10 ч. Контрольным животным аналогичные раны наносили в состоянии нормотермии.

В результате исследования установлено, что у подвергнутых гипотермическому воздействию животных наблюдалось существенное замедление течения раневого процесса. Однако было показано, что у них раневой процесс завершался формированием органотипического регенерата, тогда как у нормотермических крыс формировался соединительнотканый рубец.

Морфологические изменения в коже, которые наблюдались в обоих случаях, были тщательно исследованы, в том числе и с помощью гистохимического метода с выявлением активности фермента щелочной фосфатазы.

По данным литературы, щелочная фосфатаза является маркером плюрипотентных стволовых клеток, а у эмбрионов также и тотипотентных СК. В коже интактных половозрелых крыс она выявляется только в эндотелии микрососудов и в волосяном сосочке. Все другие структуры кожи, в том числе и эпидермис, являются фосфатазонегативными. При исследовании фермента при заживлении раны в условиях нормотермии уже в течение первых трех суток в эпидермисе, окружающей рану, появлялись кератиноциты с высокой активностью щелочной фосфатазы. Эти клетки формировали 2-3 ряда. По мере эпителизации раны, которая у этих животных завершалась по истечении 10 сут, интенсивность реакции постепенно снижалась, и затем она полностью отсутствовала.

Иная ситуация наблюдалась у подвергнутых гипотермическому воздействию животных.

Фосфатазопозитивные кератиноциты по краю раны у этих животных них отсутствовали вплоть до 10-х суток, однако в последующем они появлялись в большом количестве и имели максимальную активность фермента. При этом эпидермис формировал многочисленные погружения в подлежащую формирующуюся дерму. В последующем такие погружения превращались в волосяные фолликулы. По мере завершения формирования волосяных фолликулов фосфатазопозитивные кератиноциты, образующие их, постепенно исчезали, однако выраженная активность фермента сохранялась в волосяных сосочках.

Установленный факт можно объяснить следующим. Основной задачей раневого процесса в коже является быстрее закрытие дефекта для предотвращения воздействия на организм вредных, в том числе и микробных факторов. Восстановление первоначальной структуры кожи при этом является второстепенным моментом, и организм просто-напросто от него отказывается, ускоренными темпами закрывая дефект. При этом регенеративный рост эпидермиса опережает таковой рост соединительной ткани. После закрытия дефекта происходит быстрое созревание соединительной ткани регенерата с формированием соединительнотканного рубца, и это препятствует реализации полноценной регенерации органа и формированию других органов общего покрова.

При гипотермическом воздействии регенераторный процесс существенно замедляется. Это создает условия для длительного пребывания эпидермиса в регенеративном состоянии с персистенцией фосфатазопозитивных стволовых клеток, которые не только восстанавливают межфолликулярный эпидермис, но и создают дериваты кожи.

В другой серии исследований (1980-1987) были изучены стволовые клетки эпидермиса белых крыс и активность в них щелочной фосфомоноэстеразы в постнатальном онтогенезе. Фосфатазопозитивные кератиноциты в эпидермисе впервые обнаружены у новорожденных животных. В это время они неравномерно располагались в базальном слое, и большинство из них имело низкую активность щелочной фосфомоноэстеразы. В это время волосяной покров у животных отсутствует, хотя в дерме обнаруживается большое количество волосяных фолликулов в зачаточной форме. В последующем, параллельно с формированием волос, количество стволовых клеток в эпидермисе и волосяных фолликулах и активность в них щелочной фосфатазы существенно возраста-

ло. Особенно выражены были эти показатели на 16-е и 36-е сутки жизни животных, когда новообразование волос достигало максимума. В последующие сроки жизни фермент отсутствовал как в межфолликулярном эпидермисе, так и в эпителии волосяных фолликулов, за исключением 90-х суток, когда у животных наблюдалась смена волос, и многие волосы находились в состоянии анагена.

Щелочная фосфатаза является одним из показателей тотипотентности эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности стромальных стволовых клеток. При культивировании стволовые клетки секретируют в культуральную среду щелочную и кислую фосфатазы и другие факторы. Щелочная фосфатаза является наиболее точным маркером стволовых клеток. Поэтому в коже наибольшая экспрессия этого фермента определяется в раннем анагене. Она является индикатором индукционной способности дермального сосочка, а также эпидермиса и эпителия волосяного фолликула. Однако в культуре клеток со временем многие белки, характерные для интактных клеток дермального сосочка, в том числе и щелочная фосфатаза, практически не определяются, и индукционный потенциал клеток исчезает. Это связывают с изменением клеточного микроокружения в культуре ткани. Очевидно, это же происходит и по мере завершения в коже морфогенетических процессов. Экспрессия щелочной фосфатазы указывает в основном на то, что в клетках идет процесс репрограммирования, но не обязательно отражает полностью репрограммированное состояние.

В связи с этим следует отметить интересный факт, обнаруженный в ходе собственных экспериментов по заживлению кожной раны в условиях нормо- и гипотермии. Оказалось, что при заживлении раны в условиях действия холодового фактора происходит интенсивная окраска межклеточного вещества дермы регенерата на щелочную фосфатазу. Сам этот факт и его значение в литературе не обсуждались. Можно предположить, что при формировании волос в условиях гипотермии происходит секреция щелочной фосфатазы в межклеточное вещество, и данный фермент становится важным участником формирования органотипического регенерата в коже. Клетками, осуществляющими секрецию щелочной фосфатазы, могут быть фибробласты, адипоциты, не исключено участие и других клеток.

Одним из кандидатов на источники щелочной фосфатазы может являться белая жировая ткань (БелЖТ). Во-первых, кожа является местом

одного из самых крупных скоплений этой ткани, поскольку ею сформирован один из самых протяженных слоев органа – гиподерма. Кроме того, жировая ткань из гиподермы на значительном протяжении проникает и в дерму [12-15]. Вокруг волосяных фолликулов, сальных и потовых желез (т.е. источников стволовых клеток) она образует мощные муфты. Во-вторых, жировая ткань очень богата снабжена кровеносными микрососудами, территория вокруг которых является излюбленным местом локализации стволовых клеток. В-третьих, уже давно (Н.Н. Аничков и соавт., 1951 и др.) было показано, что жировая ткань активно участвует в регенераторном процессе в коже. В ней первой появляются клетки воспалительного инфильтрата и тонкостенные кровеносные микрососуды. На основе этой ткани формируется грануляционная соединительная ткань, являющаяся морфогенетически активной тканью. При разрывании раневого процесса в коже в воспалительные и новообразовательные изменения последовательно вовлекаются все более глубокие слои подкожной жировой клетчатки и затем происходит постепенное замещение БелЖТ грануляционной тканью. В собственных исследованиях данная динамика указанной ткани выявлена при окраске межклеточного вещества на щелочную фосфатазу [9-12].

В-четвертых, БелЖТ – самообновляющаяся ткань, состоящая из: 1) основных клеток-адипоцитов, 2) клеток стромально-васкулярной клеточной фракции (СВКФ) и 3) межклеточного вещества. В состав СВКФ входят стволовые клетки жировой ткани, являющиеся ключевым его компонентом, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перicytes, фибробласты, а также находящиеся внутри сосудов форменные элементы крови. Содержание в жировой ткани взрослого человека стволовых клеток наибольшее по сравнению с другими их источниками. Так, в частности, в 1 см<sup>3</sup> БелЖТ содержится в 100-1000 раз больше стволовых клеток, чем в 1 см<sup>3</sup> костного мозга. При трансплантации СВКФ она оказывает на репаративные процессы в зоне трансплантации отчетливое стимулирующее влияние, обусловленное кумулятивным действием стволовых клеток, входящих в состав СВКФ. Эта особенность стволовых клеток жировой ткани основывается на значительной инкреторной активности. Они продуцируют FGF (фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TGFβ (трансформирующий фактор

роста  $\beta$ ), IGF (инсулиноподобный фактор роста), PDGF (тромбоцитарный фактор роста). Эти факторы способны стимулировать неоангиогенез и регенерацию адипоцитов. В отличие от адипоцитов, клетки, входящие в состав СВКФ, обладают устойчивостью к недостатку кислорода. Более того, по данным Н. Suga и Н. Thangarajah (2009), гипоксия способствует стимуляции дифференцировки СКЖТ в ангио- и адипогенном направлении. Благодаря этому в течение первых 2-3-х месяцев после трансплантации СВКФ наблюдается ее обновление, что, соответственно, и существенно улучшает ее качество. Это свойство жировой ткани в последнее время стали использовать для ее трансплантации с косметической целью.

Показано, что при небольших повреждениях кожи жировая ткань выполняет адгезивную функцию, т.е. склеивает края раны, что способствует быстрой регенерации. При более обширных повреждениях эта ткань также участвует в сближении краев раны, но уже за счет другого механизма: адипоциты ткани превращаются в миофибробласты, которые, сокращаясь, осуществляют раневую контракцию. В регенераторном процессе кожи белая жировая ткань играет важную роль также и потому, что ее стволовые клетки способны дифференцироваться не только в адипоциты, но и в гладкие миоциты, фибробласты, эндотелиоциты.

Таким образом, в регенераторном процессе органов системы общего покрова участвуют различные виды клеток, имеющих регенераторный потенциал в виде СК и способных митотически делиться, обеспечивая четко согласованное восстановление всех составляющих компонентов этих органов как в условиях нормы, так и при повреждении того или иного органа системы.

## Литература

1. Саркисов, Д. С. Поджелудочная железа / Д. С. Саркисов // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / Л. И. Аруин, А. Г. Бабаева, В. Б. Гельфанд ; ред. Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1987. – С. 259–263.
2. Тимофеев, А. В. Клеточно-популяционная организация поджелудочной железы и применение клеточных технологий в лечении сахарного диабета / А. В. Тимофеев // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 253–310.
3. Бабаева, А. Г. Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез / А. Г. Бабаева, Е. А. Шубникова. – М. : МГУ, 1979. – 189 с.
4. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е. Б. Владимирская [и др.]. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 392 с.
5. Артемова, И. А. Клеточные биомаркеры повреждения эндотелия, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при острых коронарных событиях / И. А. Артемова, С. Н. Козлова // Трансляцион. медицина. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 41–48.
6. Березин, У. И. Циркулирующие эндотелиальные апоптотические частицы как новый маркер кардиоваскулярного риска / У. И. Березин, П. Крузляк. – Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. 9/10, № 5. – С. 83–87.
7. Воротеляк, Е. А. Стволовые клетки эпителиальных тканей / Е. А. Воротеляк, В. В. Терских // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 53–74.
8. Ефимов, Е. А. Посттравматическая регенерация кожи / Е. А. Ефимов. – М. : Медицина, 1975. – 168 с.
9. Мяделец, О. Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных функций кожи и их нарушения при кожных заболеваниях / О. Д. Мяделец. – Витебск, 2000. – 282 с.
10. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – Витебск, 1997. – 269 с.
11. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М. : Мед. лит., 2006. – 735 с.
12. Мяделец, О. Д. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальности «Лечеб. дело» / О. Д. Мяделец, И. С. Соболевская, В. О. Мяделец. – Витебск : ВГМУ, 2015. – 290 с.
13. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д. О. Тракуев [и др.] // Цитология. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 83–94.
14. Парфенова, Е. В. Стромальные клетки жировой ткани: молекулярная характеристика, антигенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Парфенова, Д. О. Тракуев, В. А. Ткачук // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 4–35.
15. Паюшина, О. В. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки: характеристика, потенции к дифференцировке и перспективы клинического использования / О. В. Паюшина, В. И. Старостин, Н. Г. Хрущов // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 100–123.

Поступила 28.02.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

## References

1. Sarkisov DS. Pancreas. V: Aruin LI, Babaeva AG, Gel'fand VB; Sarkisov DS, red. Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsii: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 259-63. (In Russ.)
2. Timofeev AV. Cell-population organization of the pancreas and the use of cellular technologies in treatment of diabetes. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 253-310. (In Russ.)
3. Babaeva AG, Shubnikova EA. Structure, function and adaptive growth of salivary glands. Moscow, RF: MGU; 1979. 189 p. (In Russ.)
4. Vladimirskaia EB, Mayorova OA, Rumyantsev SA, Rumyantsev AG. Biological basis and prospects of stem cell therapy. Moscow, RF: MEDPRAKTIKA-M; 2005. 392 p. (In Russ.)
5. Artemova IA, Kozlova SN. Cell markers of endothelial damage associated with adverse prognosis in acute coronary events. Translatsion Meditsina. 2017;4(1):41-8. (In Russ.)
6. Berezin UI, Kruzlyak P. Circulating endothelial apoptotic particles as a new marker of cardiovascular risk. Ukr Med Chasopis. 2014;9-10(5):83-7. (In Russ.)
7. Vorotelyak EA, Terskikh VV. Stem cells of epithelial tissues. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 53-74. (In Russ.)
8. Efimov EA. Post-traumatic regeneration of the skin. Moscow, RF: Meditsina; 1975. 168 p. (In Russ.)
9. Myadelets OD. Cellular mechanisms of barrier-protective functions of the skin and their disorders in skin diseases. Vitebsk, RB; 2000. 282 p. (In Russ.)
10. Myadelets OD, Adaskevich VP. Functional morphology and General pathology of the skin. Vitebsk, RB; 1997. 269 p. (In Russ.)
11. Myadelets OD, Adaskevich VP. Morphological dermatology. Moscow, RF: Med lit; 2006. 735 p. (In Russ.)
12. Myadelets OD, Sobolevskaya IS, Myadelets VO. Histophysiology fat-containing structures of the skin: ucheb posobie dlia studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniia po spetsial'nosti «Lechebnoe delo». Vitebsk, RB: VGMU; 2015. 290 p. (In Russ.)
13. Traktuev DO, Parfenova EV, Tkachuk VA, March KL. Stromal cells of adipose tissue-a plastic type of cells with a high therapeutic potential. Tsitologiya. 2006;48(2):83-94. (In Russ.)
14. Parfenova EV, Traktuev DO, Tkachuk VA. Adipose tissue stromal cells: molecular characteristics, antigenic properties and prospects for use in the treatment of cardiovascular diseases. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 4-35. (In Russ.)
15. Payushina OV, Starostin VI, Khrushchov NG. Multipotent mesenchymal stromal cells: characteristics, potencies to differentiation and prospects of clinical use. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 100-23. (In Russ.)

Submitted 28.02.2018

Accepted 31.05.2018

## Сведения об авторах:

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Лебедева Е.И. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Мяделец Н.Я. – преподаватель гистологии и генетики, Витебский государственный медицинский колледж.

## Information about authors:

*Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Lebedeva E.I. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Myadelets N.Y. – lecturer of histology and genetics, Vitebsk State Medical College.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Лебедева Елена Ивановна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Elena I. Lebedeva.